

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2603 号 氏名 梶 喜一郎

論文審査担当者 主査 太田 哲生

副査 原田 憲一

華山 力成

学位請求論文

題 名 Cellular Immune Responses for Squamous Cell Carcinoma Antigen Recognized by T Cells 3 in Patients with Hepatocellular Carcinoma

掲載雑誌名 PLOS ONE 第 12 巻第 1 号 e0170291

平成 29 年 1 月掲載

本研究は、腫瘍関連抗原 (tumor-associated antigen, TAA) のうち Squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells 3 (SART3) に着目し、肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) に対する免疫療法の可能性について検討した。

対象はヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, HLA) A24 陽性かつ慢性肝疾患を背景にした HCC 患者全 47 例、HCC 罹患のない慢性肝疾患患者 22 例 (慢性肝炎 12 例, 肝硬変 10 例)、健常者ドナー 19 例とした。SART3 発現を肝癌細胞株 6 種と対象由来の HCC ならびに背景肝組織を用いて免疫組織化学染色にて検討した。また、SART3 特異的細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) の誘導について、2 種類の SART3 由来ペプチド (SART3-109 (VYDYNCHVDL) と SART3-315 (AYIDFEMKI)) と対象由来の末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) および腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) を用いてインターフェロン (IFN) - γ Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) アッセイにて検討した。さらに、SART3-109 について HCC 患者 18 例を対象に C1R-A24 細胞および肝癌細胞株を標的とした CTL アッセイを ^{51}Cr リリース法にて施行した。そして、これらの結果を踏まえ、SART3-109 ペプチドのワクチンとしての安全性と有効性の検討を目的に、12 例の HLA-A24 陽性 HCC 治療後患者 (ラジオ波焼灼療法後、HCC 残存のない状態) を対象としてアジュバント (Montanide ISA-51) とともにペプチドの投与を行い、ワクチン投与前後の PBMC を用いて IFN- γ ELISPOT アッセイを施行し、またその臨床経過を追跡した (試験 ID: UMIN000005677, 金沢大学医学倫理審査委員会 No.1017)。その結果、SART3 は AFP 陰性株を含め全ての細胞株で発現し、HCC 組織にて最も強く発現していた。ペプチド特異的 CTL 応答は、SART3-109 を用いた HCC 患者群にて有意に高率に認め、また PBMC より TIL でより高率に認められた。また、ペプチド特異的細胞傷害活性は 11.1% に認め、HLA-A24 陽性肝癌細胞株へも細胞傷害活性を認めた。さらに、ペプチドワクチン投与試験では重篤な有害事象は認めず、12 例中 8 例 (66.7%) でワクチン投与後のペプチド特異的 CTL 応答を認めた。以上の成績より、SART3 は HCC において高率に発現している免疫原性を有する TAA で、SART3 由来ペプチドワクチン療法は安全であり、HCC に対する免疫療法の選択肢となりうる可能性が示唆された。

本研究は、いまだ満足な治療成績が得られていない HCC に対して、SART3 特異的細胞傷害性 T 細胞を誘導する新しいペプチドワクチンによる免疫療法の可能性を示唆する貴重な研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。